

Full Text

STN

ACCESSION NUMBER: 1980-34734C [20] WPINDEX
 ENTRY DATE: 20050418
 TITLE: Prepn. of pyrimidine derivs. and nucleoside(s) - by nucleophilic substitution of 4-sulphonate derivs.
 ADDITIONAL WORDS: CYTOSTATIC ANTIBACTERIAL ANTIFUNGAL ANTIVIRAL ACTIVE
 DERWENT CLASS: B03; C02
 INVENTOR: BAERWOLFF D; DEMIROV G D; GOLOVINSKY E V
 PATENT ASSIGNEE: (DEAK-C) AKAD WISSENSCHAFTEN DDR
 COUNTRY COUNT: 1

PATENT INFORMATION:

PATENT NO	KIND	DATE	WEEK	LA	PG	MAIN IPC
DD 140254	A	19800220	(198020)*	DE		

APPLICATION DETAILS:

PATENT NO	KIND	APPLICATION	DATE
DD 140254 A		DD 1978-209494	19781204

INT. PATENT CLASSIF.:

IPC RECLASSIF.: C07H0019-00 [I,C]; C07H0019-06 [N,A]; C07H0019-10 [I,A]

BASIC ABSTRACT:

DD 140254 A UPAB: 20050418

Prepn. of pyrimidine derivs. of formula (I) is claimed. In (I) X is NH₂, NHC(=O)R₁, NHC(=O)CH₂CH₂Cl, NHC(=O)CH₂CH₂OR₂, SH, SR₁, OR₁ ethylenimino or halogen, where R₁ is H, alkyl or aryl and R₂ is H or alkyl. Y is O, S or NH, Z is halogen, opt. subst. alkyl, aryl or alkoxy, R is aryl, alkyl a heterocyclic gp. or an OH-protected monosaccharide residue opt. esterified by phosphate or halogen. Cpd. (I) are prep. by (a) reacting the corresp. cpd. where X = OH with a sulphonyl chloride in the presence of NaH, and (b) reacting the resulting sulphonate ester with XH or its salts. Step (a) is pref. effected at 0-100 degrees C (esp. room temp.) using R₃SO₂Cl (where R₃ is alkyl, alkaryl, or perfluoroalkyl).

Cpds. (I) have cytostatic, antibacterial, antifungal and antiviral activity. The process is simple and gives high yields (e.g. 5-82%) under mild conditions.

FILE SEGMENT:

CPI

MANUAL CODE:

CPI: B04-B03; B05-B01M; B07-D12; B12-A01; B12-A02;
 B12-A06; B12-G07; C04-B03; C05-B01M; C07-D12; C12-A01;
 C12-A02; C12-A06; C12-G07

CHEMICAL CODE:

UPB 20050418

M1 *01* B615 B701 B713 B815 B819 B831 F113 F400 F542 G040 H121 H201 H211 H401
 H421 H422 H423 H424 H481 H482 H483 H484 H521 H522 H523 H592 H599 H600
 H601 H602 H608 H609 H685 J171 J271 J521 J522 J592 K510 K600 K630 K800
 K840 L350 L810 M232 M233 M240 M331 M333 M411 M413 M510 M522 M523 M530
 M531 M532 M540 M720 N000 P001 P210 P220 P241 P242 P434 P631 P633 P634
 V761 V762 M902

M1 *02* B615 B701 B713 B815 B819 B831 F113 F400 F542 G040 H121 H201 H211 H401
 H421 H422 H423 H424 H481 H482 H483 H484 H521 H522 H523 H592 H599 H600
 H601 H602 H608 H609 H685 J171 J271 J521 J522 J592 K510 K600 K630 K800
 K840 L350 L810 M232 M233 M240 M331 M333 M411 M413 M510 M522 M523 M530
 M531 M532 M540 M720 N000 P210 P220 P241 P242 P434 P631 P633 P634 V761
 V762 M902

M2 *03* B615 B701 B713 B720 B815 B819 B831 F113 F400 F542 G040 H121 H2 H201
 H211 H4 H401 H421 H422 H423 H424 H481 H482 H483 H484 H521 H522 H523
 H592 H599 H600 H601 H602 H608 H609 H685 J171 J271 J521 J522 J592 K0
 K510 K600 K630 K800 K840 L350 L810 M113 M115 M123 M125 M129 M141 M142
 M210 M220 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M270 M280 M281 M282 M311 M312
 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M334 M340 M342 M343
 M360 M370 M380 M391 M392 M411 M510 M522 M523 M530 M531 M532 M540 M720

		N000	P210	P220	P241	P242	P434	P631	P633	P634	M902
M2	*04*	F020	F021	F113	F400	F542	G040	H121	H181	H2	H201
		H423	H424	H481	H482	H483	H484	H521	H522	H523	H592
		H608	H609	H685	J171	J271	J521	J522	J592	K510	K600
		L810	M113	M115	M123	M125	M129	M141	M142	M210	M211
		M216	M220	M221	M222	M223	M224	M225	M226	M231	M232
		M281	M282	M283	M311	M312	M313	M314	M315	M316	M320
		M332	M333	M334	M340	M342	M343	M360	M370	M380	M391
		M521	M522	M523	M530	M531	M532	M533	M540	M720	N000
		P210	P220	P241	P242	P434	P631	P633	P634	M902	
M2	*05*	B615	B701	B713	B720	B815	B819	B831	F113	F400	F542
		H211	H4	H401	H421	H422	H423	H424	H481	H482	H483
		H592	H599	H600	H601	H602	H608	H609	H685	J171	J271
		K510	K600	K630	K800	K840	L350	L810	M113	M115	M123
		M210	M220	M225	M226	M231	M232	M233	M240	M270	M280
		M313	M314	M315	M316	M321	M322	M323	M331	M332	M333
		M360	M370	M380	M391	M392	M411	M510	M522	M523	M530
		N000	P001	P210	P220	P241	P242	P434	P631	P633	P634
		M902									
M2	*06*	F020	F021	F113	F400	F542	G040	H121	H181	H2	H201
		H423	H424	H481	H482	H483	H484	H521	H522	H523	H592
		H608	H609	H685	J171	J271	J521	J522	J592	K510	K600
		L810	M113	M115	M123	M125	M129	M141	M142	M210	M211
		M216	M220	M221	M222	M223	M224	M225	M226	M231	M232
		M281	M282	M283	M311	M312	M313	M314	M315	M316	M320
		M332	M333	M334	M340	M342	M343	M360	M370	M380	M391
		M521	M522	M523	M530	M531	M532	M533	M540	M720	N000
		P210	P220	P241	P242	P434	P631	P633	P634	M902	
M2	*07*	B615	B701	B713	B720	B815	B819	B831	F010	F011	F012
		F017	F018	F019	F113	F400	F542	G000	G001	G002	G040
		H121	H2	H201	H211	H4	H401	H402	H403	H404	H421
		H482	H483	H484	H521	H522	H523	H592	H599	H600	H601
		H621	H622	H623	H641	H642	H643	H681	H682	H683	H684
		J012	J171	J271	J521	J522	J592	K0	K510	K600	K620
		K820	K840	K850	L350	L351	L352	L353	L354	L355	L560
		L813	L814	L815	L816	L817	L818	L821	L831	L832	L833
		L922	L930	L941	L942	L943	L960	L999	M113	M115	M123
		M210	M220	M225	M226	M231	M232	M233	M240	M270	M280
		M313	M314	M315	M316	M321	M322	M323	M331	M332	M333
		M360	M370	M380	M391	M392	M411	M510	M522	M523	M530
		N000	P210	P211	P220	P241	P242	P434	P631	P633	P634
		M903									
M2	*08*	F000	F010	F011	F012	F013	F014	F015	F016	F017	F018
		F400	F542	G000	G001	G002	G040	H100	H101	H102	H103
		H211	H401	H402	H403	H404	H421	H422	H423	H424	H481
		H522	H523	H592	H599	H600	H601	H602	H607	H608	H609
		H642	H643	H681	H682	H683	H684	H685	H686	H689	J011
		J522	J592	K510	K600	K620	K630	K640	K800	K810	K820
		L352	L353	L354	L355	L560	L640	L810	L811	L812	L813
		L818	L821	L831	L832	L833	L834	L835	L910	L921	L922
		L960	L999	M113	M115	M123	M125	M129	M141	M142	M210
		M215	M216	M220	M221	M222	M223	M224	M225	M226	M231
		M280	M281	M282	M283	M311	M312	M313	M314	M315	M316
		M331	M332	M333	M334	M340	M342	M343	M360	M370	M380
		M510	M521	M522	M523	M530	M531	M532	M533	M540	M720
		P241	P242	P434	P631	P633	P634	M903			
M2	*09*	B615	B701	B713	B720	B815	B819	B831	F010	F011	F012
		F017	F018	F019	F113	F400	F542	G000	G001	G002	G040
		H121	H2	H201	H211	H4	H401	H402	H403	H404	H421
		H482	H483	H484	H521	H522	H523	H592	H599	H600	H601
		H621	H622	H623	H641	H642	H643	H681	H682	H683	H684
		J012	J171	J271	J521	J522	J592	K0	K510	K600	K620
		K820	K840	K850	L350	L351	L352	L353	L354	L355	L560
		L813	L814	L815	L816	L817	L818	L821	L831	L832	L833
		L922	L930	L941	L942	L943	L960	L999	M113	M115	M123
		M210	M220	M225	M226	M231	M232	M233	M240	M270	M280
		M313	M314	M315	M316	M321	M322	M323	M331	M332	M333
		M360	M370	M380	M391	M392	M411	M510	M522	M523	M530
		N000	P001	P210	P211	P220	P241	P242	P434	P631	P633
		M903									

M2 *10* F000 F010 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F018 F019 F020 F021 F113
F400 F542 G000 G001 G002 G040 H100 H101 H102 H103 H121 H181 H2 H201
H211 H401 H402 H403 H404 H421 H422 H423 H424 H481 H482 H483 H484 H521
H522 H523 H592 H599 H600 H601 H602 H607 H608 H609 H621 H622 H623 H641
H642 H643 H681 H682 H683 H684 H685 H686 H689 J011 J012 J171 J271 J521
J522 J592 K510 K600 K620 K630 K640 K800 K810 K820 K840 K850 L350 L351
L352 L353 L354 L355 L560 L640 L810 L811 L812 L813 L814 L815 L816 L817
L818 L821 L831 L832 L833 L834 L835 L910 L921 L922 L930 L941 L942 L943
L960 L999 M113 M115 M123 M125 M129 M141 M142 M210 M211 M212 M213 M214
M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M270
M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M320 M321 M322 M323
M331 M332 M333 M334 M340 M342 M343 M360 M370 M380 M391 M392 M393 M413
M510 M521 M522 M523 M530 M531 M532 M533 M540 M720 N000 P001 P210 P211
P220 P241 P242 P434 P631 P633 P634 M903



PATENTSCHRIFT 140 254

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

- | | | | | |
|------|---------------------|------|----------|---|
| (11) | 140 254 | (44) | 20.02.80 | Int. Cl. ³
3(51) C 07 H 19/10
C 07 H 19/06 |
| (21) | WP C 07 H / 209 494 | (22) | 04.12.78 | |

-
- (71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Zentralinstitut für Molekularbiologie, Berlin, DD
- (72) Bärwolff, Dieter, Dr. Dipl.-Chem., DD; Demirov, Georgi D., Dr.rer.nat. Dipl.-Chem., BG; Golovinsky, Evgeny V., Dr.sc.nat. Dipl.-Chem., BG
- (73) siehe (72)
- (74) Akademie der Wissenschaften der DDR, Forschungszentrum für Molekularbiologie und Medizin, AG Patent- und Neuererwesen, 1115 Berlin, Lindenberger Weg 70
-
- (54) Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden
-

(57) Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden zu entwickeln. Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden und deren Analoga der allgemeinen Formel I durch Umsetzung entsprechender Ausgangsverbindungen (I, X = OH) in Gegenwart von NaH mit einem Sulfonsäurechlorid zu einem Sulfonester und anschließend mit XH bzw. seinen Salzen. Anwendungsgebiet ist die pharmazeutische Industrie.

X = NH₂, NHHN₂, N(CH₂-CH₂-Cl)₂, NH-N(CH₂-CH₂-Cl)₂, NHOH, N₃, NH-CH(R₁)COOR₂, SH, SR₁, OR₁, Äthylenimin oder Hal, wobei R₁ = H, Alkyl, Aryl oder Alkaryl, R₂ = H oder Alkyl,

Y = O, S, NH,

Z = Hal, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aryl, Alkoxy,

R = ein gegebenenfalls durch Phosphat oder Halogen verestertes, in den OH-Gruppen geschütztes Monosaccharid, Aryl, Alkyl oder ein heterocyclischer Rest. - Formel -

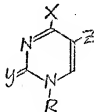
-1- 209 494

Dr. Bärwolff, Dr. Demirow
Dr. Golowinski

Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-
Nucleosiden

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden und deren Analoga der
allgemeinen Formel I



I, in der X = NH_2 , NHNH_2 , $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl})_2$,
 $\text{NH-N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl})_2$, NHOH , N_3 ,
 $\text{NH-CH(R}_1\text{)COOR}_2$, SH , SR_1 , OR_1 ,
Äthylenimin oder Hal,
wobei R_1 = H, Alkyl, Aryl oder
Alkaryl und
 R_2 = H oder Alkyl dar-
stellt,

Y = O, S, NH

Z = Hal, gegebenenfalls substi-
tuiertes Alkyl, Aryl,
Alkoxy und

R = ein gegebenenfalls durch
Phosphat oder Halogen ver-
estertes, in den OH-Gruppen
geschütztes Monosaccharid,
Aryl, Alkyl, heterocyclischer
Rest bedeuten.

Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Einige Verbindungen der Formel I sind bereits bekannt. So wurden acylierte Uridine ($X = O$, $Y = O$, $R = \text{Ribose}$) mit P_2S_5 in Pyridin zum 4-Thiouridin umgesetzt, welches mit Methyljodid methyliert und anschließend mit NH_3 in die 4-Aminoverbindung Cytidin ($X = NH_2$) überführt wurde (J. Med. Chem. 9, 1966, S. 101 J.J. Fox, N. Miller, I. Wempen).

Ein anderer Weg führt über die Silyläther. Durch Persilylierung wird die 4-Stellung von Uridinen aktiviert, anschließend wird mit NH_3 zu den entsprechenden Cytidinen umgesetzt. (J. Liebigs Ann. Chem., 1975, S. 988 H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, U. Niedballa)

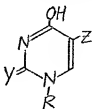
Beide Methoden erfordern für die Aktivierung bzw. Aminierung drastische Bedingungen. Beispielsweise ist für die Persilylierung und Aminierung von Uridin ein mehrtägiges Erhitzen im Druckgefäß auf über 150° notwendig. Diese Reaktionsbedingungen ergeben bei empfindlicheren Nucleosiden teilweise Zersetzungen, die Zersetzungsprodukte müssen säulenchromatographisch abgetrennt werden. Bei 5-halogenierten Desoxynucleosiden lassen sich diese Methoden wegen vollständiger Zersetzung überhaupt nicht mehr anwenden.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein möglichst schonendes und einfaches Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I aufzufinden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäß hergestellt, indem Verbindungen der allgemeinen Formel II



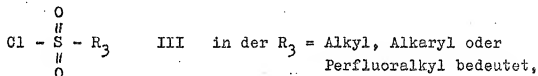
II, in der Y, Z und R die oben genannte Bedeutung haben,

mit Agentien der Formel XH, wobei X die oben genannte Bedeutung hat, umgesetzt werden.

Die Ausgangsverbindungen II sind teils natürlich vorkommend, teils leicht zu synthetisieren.

Die Umsetzung dieser Ausgangsverbindungen wird in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem Äther, vorzugsweise Dioxan oder THF, Amidien wie DMF oder Kohlenwasserstoffen durchgeführt.

Nach Lösung der Ausgangsverbindung werden 1-5, vorzugsweise 2, Äquivalente NaH zugesetzt. Dabei bildet sich das Natriumsalz unter Freiwerden von Wasserstoff. Nachdem die Wasserstoffentwicklung beendet ist, was im Falle des Ftorafurs (I, X=O, Y=O, Z=F, R'=Tetrahydrofuryl) ca. 1 Stunde dauert, werden 1-10 Mol, vorzugsweise 5 Mol, Sulfonsäurechlorid der Formel III



zugesetzt.

Erfindungsgemäß wird vor allem p-Toluolsulfochlorid verwendet. Der Fortgang der Veresterungsreaktion wird dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Nachdem das gesamte Ausgangsmaterial in den Sulfonester überführt ist, was im Falle des Ftorafurs ca. 20 Stunden bei Raumtemperatur dauert, wird mit XH umgesetzt. Zur Einführung der Aminogruppe wird z.B. methanolisches Ammoniak im Überschuß zugesetzt.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemischs erfolgt nach Entfernen des Lösungsmittels und Aufnehmen in einem für die Chromatographie geeigneten Lösungsmittel, im Falle von Aminoverbindungen in Wasser. Die Lösung wird auf einen Kationenaustauscher in H-Form gebracht und mit Wasser eluiert, um die Nebenprodukte zu entfernen. Danach wird mit verdünntem w. äßrigen Ammoniak eluiert, eingengt und gegebenenfalls umkristallisiert.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich durch milde Reaktionsführung aus. Ein weiterer Vorteil gegenüber vergleichbaren Verfahren besteht darin, daß bei Normaldruck und vorzugsweise bei Raumtemperatur gearbeitet wird. Auf diese Weise sind 4-substituierte Pyrimidin-Derivate zugänglich geworden, die wegen ihrer chemischen Empfindlichkeit bisher nicht hergestellt werden konnten. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind biologisch aktiv und verfügen u.a. über cytostatische, bakteriostatische, virustatische und fungistatische Wirkungen.

Die Erfindung soll anschließend an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Cytidin (I, $X=NH_2$, $Y=O$, $Z=H$, $R=Ribose$)

3,7 g Triacetyluridin werden in 100 ml abs. Dioxan gelöst und mit 0,5 g Natriumhydrid versetzt. Nach Beendigung der H_2 -Entwicklung (2-4 h) wird 9,5 g Toluolsulfochlorid zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 h wird 60° erwärmt (1 h), um die Tosylatbildung zu vervollständigen. Es wird unter Eiskühlung 50 ml Ammoniak-gesättigtes Methanol zugesetzt und über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Danach wird zur Trockne eingeeengt, der Rückstand mit Diäthyläther extrahiert und aus Alkohol umkristallisiert.
Ausbeute 2 g = 82% F: 229°

Beispiel 2

5-Hydroxymethyl-2'-desoxycytidin (I, $X=NH_2$, $Y=O$, $Z=CH_2OH$, $R=2'$ -Desoxyribose)

3,82 g 3',5-Diacetyl-5-acetoxymethyl-2-desoxyuridin werden in 100 ml abs. Dioxan gelöst und mit 0,5 g Natriumhydrid versetzt. Nach Beendigung der H_2 -Entwicklung (3-5 h) wird 9,5 g Toluol-

sulfochlorid zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 h wird kurz erwärmt (auf ca. 60°), danach mit 50 ml Ammoniak-gesättigtem Methanol versetzt und 20 h bei 20° belassen. Aufarbeitung wie unter 1.

Ausbeute: 1,6 g = 62% F: 202°

Beispiel 3

1-Tetrahydrofuryl-5-fluorcytosin (I, X=NH₂, Y=O, Z=F, R=Tetrahydrofuryl)

2 g Ftorafur (II, X=O, Y=O, Z=F, R=Tetrahydrofuryl) werden in 100 ml abs. Dioxan gelöst, und mit 0,5 g Natriumhydrid versetzt. Nach Abklingen der H₂-Entwicklung (1-2 h) wird 9,5 g Toluolsulfochlorid beigegeben und 20 h bei 20° gerührt. Zum Schluß wird 1-2 h erwärmt (auf 60°) und nach Abkühlen mit 50 ml Ammoniak-gesättigtem Methanol unter Kühlung versetzt. Nach ca. 2 h wird zur Trockne eingedunstet (max. 30°), der Rückstand in 50% Methanol gelöst und über eine Ionenaustauschersäule (H⁺ Form) gegeben. Es wird zunächst mit Wasser/Methanol und danach mit 2,5% wäßrigem Ammoniak eluiert. Zur weiteren Reinigung wird gegebenenfalls eine Ionenaustauschersäule (-N^R- Form) nachgeschaltet. Die Lösung kristallisiert beim Einengen.

Ausbeute: 1,3 g = 55% F: 220°

Beispiel 4

1-Tetrahydrofuryl-4-hydrazino-5-fluor-pyrimidon (2)

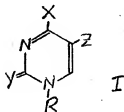
(I, X=NHNH₂, Y=O, Z=F, R=Tetrahydrofuryl)

2 g Ftorafur werden in 100 ml abs. Dioxan gelöst, mit 0,5g Natriumhydrid und nach 1-2 h mit 9,5 g Toluolsulfochlorid versetzt. Nach 20 h wird 1-2 Std. erwärmt und unter Kühlung mit einer methanolischen Hydrazinlösung versetzt. Aufarbeitung wie unter 3.

Ausbeute: 1,16 g = 51% F: 217°

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 4-substituierten Pyrimidin-Nucleosiden und deren Analoga der allgemeinen Formel I



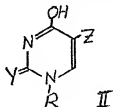
in der X = NH_2 , NHNH_2 , $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl})_2$,
 $\text{NH-N}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl})_2$, NHOH ,
 N_3 , $\text{NH-CH}(\text{R}_1)\text{COOR}_2$, SH , Sr , OR_1 ,
 Äthylenimin oder Hal,
 wobei R_1 = H, Alkyl, Aryl oder
 Alkaryl und
 R_2 = H oder Alkyl dar-
 stellt,

Y = O, S, NH

Z = Hal, ggf. substituiertes Alkyl,
 Aryl, Alkoxy und

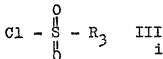
R = ein ggf. durch Phosphat oder
 Halogen verestertes, in den OH-
 Gruppen geschütztes Monosaccha-
 rid, Aryl, Alkyl, heterocycli-
 scher Rest bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen



Formel II, in der Y, Z und R
 die oben genannte Bedeutung ha-
 ben, in Gegenwart von NaH mit
 einem Sulfonsäurechlorid in
 einen Sulfonester überführt und
 anschließend mit XH, wobei X
 die oben genannte Bedeutung hat,
 bzw. seinen Salzen umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Sul-
 fonsäurechlorid eine Verbindung der Formel III



in der R_3 = Alkyl, Alkaryl, Perfluoralkyl
 bedeuten

eingesetzt und die Umsetzung zwischen 0° und 100° , vorzugs-
 weise bei Raumtemperatur, durchgeführt wird.